

0719550-1

На правах рукописи



Волюдина Юлия Масхутовна

**Фосфорилирование некоторых ненасыщенных гетероциклов
функционализированными производными
трехкоординированного фосфора**

02.00.08. – химия элементоорганических соединений

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань-2000

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Казанского государственного университета.

Научные руководители:

доктор химических наук,
профессор Полежаева Н.А.

доктор химических наук,
профессор Черкасов Р.А.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор Пудовик М.А.

кандидат химических наук,
доцент Мовчан А.В.

Ведущая организация:

Казанский государственный технологический университет

Защита диссертации состоится «15» декабря 2000 года в 14 часов на заседании диссертационного совета К 053.29.02 по химическим наукам при Казанском государственном университете (г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Бутлеровская аудитория).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат разослан «13» ноября 2000 года.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КФУ



870072

Ученый секретарь
диссертационного Совета,
кандидат химических наук

Федотова Н.Р.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность работы. Полифункциональные ненасыщенные карбонильные гетероциклические соединения являются объектом неослабевающего внимания, т.к. служат благоприятным материалом для решения таких фундаментальных проблем, как электронные взаимодействия гетероатомов и функциональных групп, и участие в реакциях различных реакционных центров, демонстрируя широкие синтетические возможности. Решение важнейшей в теоретическом и практическом отношении задачи направленного синтеза веществ с желаемой структурой и свойствами достигается при этом путем вариации заместителей. К таким полуфункциональным гетероциклам относятся 3,4-дихлор-5-гидрокси-2(5Н)фуранон (мукохлорная кислота) и близкий к нему по структуре азотный гетероцикл – 2-N-фенил-4,5-дихлорпиридазон, производные которых находят широкое практическое применение: все они проявляют антибиотическое действие в сочетании с сильными бактерицидными свойствами. Многочисленные исследования показали, что своеобразное специфическое действие этих соединений определяется наличием ненасыщенного гетероциклического кольца, а также положением и природой замещающих функциональных групп. Среди многочисленных функционализированных производных обсуждаемых гетероциклических систем важное место отводится фосфорсодержащим О- и N-гетероциклам. В последние годы в Казанском университете проводятся исследования реакций полифункциональных гетероциклических соединений с σ^3 -Р-нуклеофилами. До начала этих работ в мировой химической литературе имелись только единичные разрозненные данные о взаимодействии названных гетероциклических синтонов с фосфорорганическими соединениями.

Введение в молекулу полифункциональных гетероциклических соединений фосфорсодержащего заместителя делает эти соединения весьма перспективными в практическом отношении и позволяет решать многие важные теоретические вопросы в контексте взаимосвязи между строением и реакционной способностью (гетероциклических) и фосфорорганических соединений, а также в рамках проблемы QSAR – взаимосвязи «структура-свойства».

В связи с вышесказанным, данная работа направлена на экспериментальную разработку новых удобных и эффективных методов регио- и хемоселективного синтеза полифункциональных фосфорилированных пяти- и шестичленных гетероциклических соединений, содержащих в кольце атомы кислорода и азота – фуранонов и пиридазонов, а также на решение некоторых фундаментальных проблем, связанных с исследованиями реакционной способности этого класса полифункциональных соединений и, там где возможно, изучением механизма их функционализации

Целью данной работы является: 1) изучение реакционной способности галоидфуранонов и пиридазонов в реакциях с бифункциональными соединениями Р(III); 2) выявление активных центров реагирования в исследуемых гетероциклах по отношению к Р-нуклеофилам, содержащим два реакционных центра; 3) разработка эф-

фективных методов синтеза новых полифункциональных фосфорилированных фуранонов и пиридазонов, в том числе получение би- и трициклических соединений.

Научная новизна. Впервые проведено исследование реакций полифункциональных гетероциклов – фуранона и пиридазона с соединениями фосфора, содержащими, кроме нуклеофильного σ^3 -Р-атома, вторую функциональную группу, которая обеспечивает дальнейшую функционализацию первоначально образующихся продуктов фосфорилирования. В качестве таковых были использованы изоцианаты трехвалентного фосфора, органилбис(дифенилфосфины) и хлориды (моно-, ди- и три-) трехвалентного фосфора.

Проведенные исследования показали, что направление этих реакций и строение образующихся продуктов в значительной степени зависит от природы заместителя у атома фосфора. Были получены различные 4- и 5-фосфорилированные фураноны и пиридазоны, би- и трициклические фосфорсодержащие гетероциклы.

Взаимодействие 3,4-дихлор-5-гидрокси-2(5Н)фуранона с изоцианатами трехвалентного фосфора, содержащими два потенциальных реакционных центра – Р(III)-атом и N=C=O-группу, протекает различно в зависимости от заместителя у Р(III). Диэтилизотиоцианатофосфит реагирует с мукохлорной кислотой с участием всех потенциальных реакционных центров до бициклического амидофосфоната, а дифенилизотиоцианатофосфин взаимодействует с мукохлорной кислотой только по гидроксильной группе с образованием 3,4-дихлор-5-дифенилфосфиноил-2(5Н)фуранона, кристаллическая и молекулярная структура которого установлена методом рентгеноструктурного анализа.

Впервые установлено, что взаимодействие 3,4-дихлор-5-метокси-2(5Н)фуранона с 1,2-этиленбис(дифенилфосфином) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-N-фенил-пиридазин-3-оном происходит через стадию замещения обоих атомов хлора σ^3 -атомами фосфора с образованием неустойчивых бисфосфониевых бициклических солей, которые в условиях реакции испытывают необычную фрагментацию с образованием в конечном итоге моно- и трициклических дифосфониадигексановых структур. В этих реакциях фураноновый фрагмент является нуклеофугной группой.

Лабильность дифосфониевых солей, содержащих гетероциклические фрагменты и их способность претерпевать фрагментацию с разрывом связи фосфор-углерод была продемонстрирована на примере взаимодействия 2-N-фенил-4,5-бис(дифенилфосфино)пиридазин-3-она с галоген- и диалогеналканами, что приводит к образованию бисфосфониевых солей. Последние, в зависимости от природы галогенпроизводного, могут претерпевать дальнейшие превращения, связанные с разрывом Р-С связи в β -положении относительно карбонильной группы.

Практическая значимость. На основании синтетического изучения взаимодействия 3,4-дихлор-5-гидрокси-2(5Н)фуранона с производными Р(III), содержащими два реакционных центра, установлено, что в зависимости от природы функциональных групп, связанных с атомом Р(III), реакция может идти с участием всех потенциальных реакционных центров или затрагивать некоторые из них. Разработаны новые высокоэффективные и региоселективные методы синтеза новых типов

НАУЧНАЯ СЕРИЯ «ХИМИЯ»
Док. Н. П. ЛЕВЧЕНКО
Ивановского гос. университета

фосфорилированных гетероциклов, в том числе полициклических, с различным расположением и различной координацией атома фосфора в них.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались на Второй международной конференции молодых ученых (Санкт-Петербург 1999 г), на XII Международной конференции по химии фосфорорганических соединений (Киев 1999 г), на итоговой научной конференции КГУ (Казань 2000 г), на Школе молодых ученых "Органическая химия в XX веке" (Звенигород 2000 г), на 1^{ой} Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста (Суздаль 2000 г), на IX Всероссийской научной конференции, посвященной 80-летию профессора В.Г. Харченко (Саратов 2000 г).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в центральных научных журналах и тезисы 4 докладов, еще 2 статьи находятся в печати.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 112 страницах печатного текста, содержит 3 таблицы и 25 рисунков, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы.

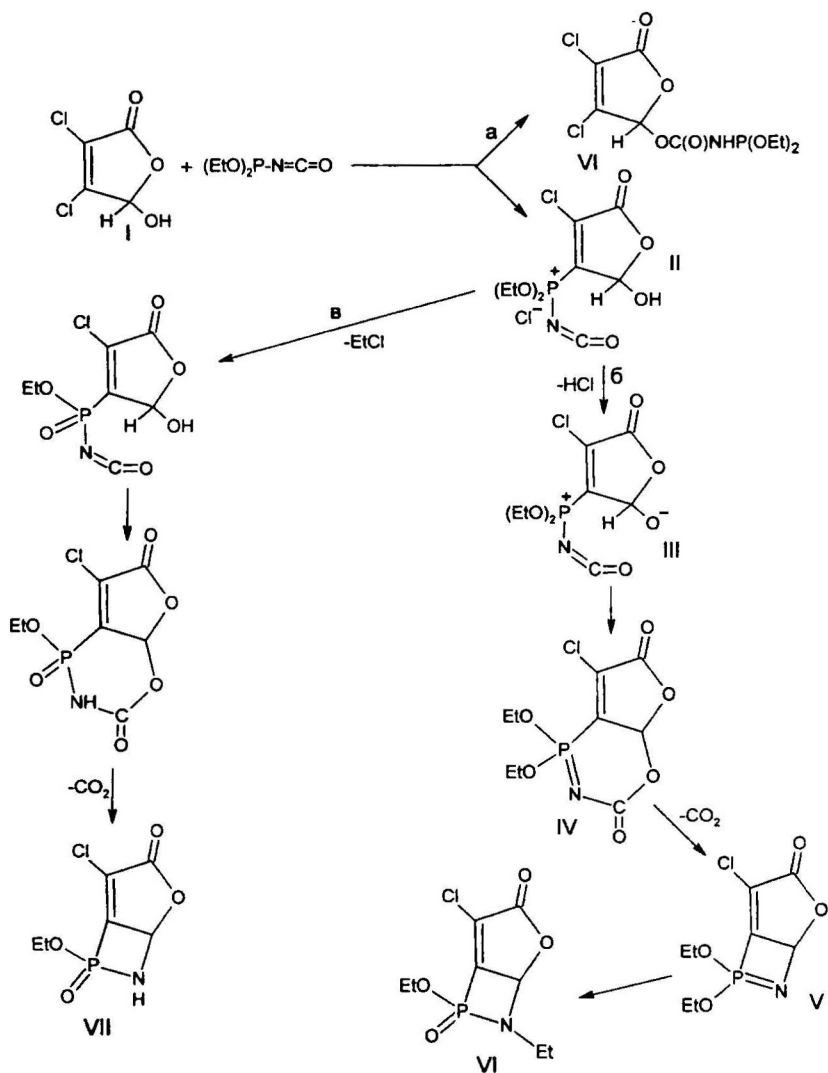
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

1. Взаимодействие диэтилизоцианатофосфита с 3,4-дихлор-5-гидроксиди-(5Н)фураноном.

Многообразие синтетического использования изоцианатов соединений Р(III) обусловлено, с одной стороны, наличием нуклеофильного σ^3 -атома фосфора, а с другой – способностью изоцианатной группы участвовать в реакциях нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения.

Нами показано, что диэтилизоцианатофосфит реагирует с 3,4-дихлор-5-гидроксиди-(5Н)фураноном (I) при комнатной температуре с образованием бициклического аминфосфоната (VI), δ_p^{31} 7.9 м.д., полученного в виде легко перегоняющейся жидкости с т. кип. 55°C/0.2 мм.рт.ст. Подтверждение структуры бициклического фосфоната (VI) было получено на основании анализа ИК- и ЯМР ^{31}P , ^1H и ^{13}C -спектров. Отчетливое проявление в ЯМР ^1H спектре двух различающихся этильных групп свидетельствует в пользу структуры (VI). Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии подтверждают присутствие двух различающихся метильных (14 и 16 м.д.) и метиленовых групп (63 и 67 м.д.).

В общем случае схема взаимодействия изоцианатофосфита с мукохлорной кислотой (I) предполагает возможность течения реакций по разным маршрутам, однако, учитывая общую схему взаимодействия производных Р(III) с мукохлорной кислотой и основываясь на строении единственного выделенного продукта реакции следует полагать, что на первой стадии имеет место нуклеофильное винильное замещение атома хлора у C_4 фуранового цикла и возникновение квазифосфониевого интермедиата (II), дегидрохлорирование которого в соответствии со схемой неклассической реакции Арбузова приводит к фосфобатаину (III), циклизующемуся в бициклический аминфосфонат (IV).



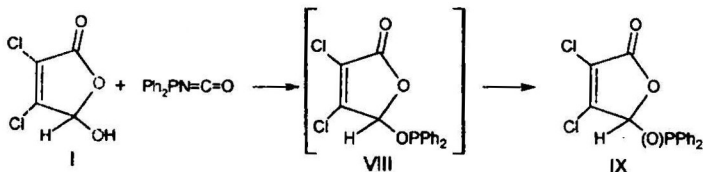
Декарбоксилирование иминофосфоната и перегруппировка неустойчивого 4^х-членного азофосфитина (V) с $\text{O} \rightarrow \text{N}$ миграцией этильной группы приводят к бициклоаминофосфонату (VI). В пользу этого направления свидетельствует наличие в реакционной смеси до перегонки полос $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -группы ($1700\text{--}1760\text{ см}^{-1}$), которые после перегонки исчезают.

На основании спектральных исследований реакционной смеси до фракционирования направление в мы так же не можем отрицать полностью, хотя выделить аминофосфонат (VII) не удалось.

2. Взаимодействие дифенилизоцианатофосфина с 3.4-дихлор-5-гидрокси-2(5H)фураноном.

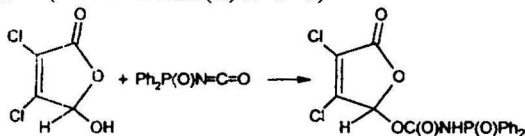
Замена этоксилильных групп в изоцианатофосфите на фенильные полностью изменяет направление реакции. Уже при смешении реагентов в растворе эфира образуется кристаллический продукт с $T_{пл}$ 176°C, d_4^{25} 1,275 г/см³. По данным элементного анализа соединение не содержит атом азота, в ИК спектре отсутствуют полосы изоцианатной (2230-2270 см⁻¹) и гидроксильной (3400 см⁻¹) групп. Это позволило предположить, что процесс идет по схеме этерификации, а изоцианатная группа выполняет при этом роль уходящей.

Очевидно, реакция идет с промежуточным образованием фосфинита (VIII), который не удается идентифицировать: он быстро перегруппировывается в фосфиноксид (IX)



Строение единственного продукта реакции – 3,4-дихлор-5-дифенилфосфиноил-2(5H)фуранона (IX) было доказано методом рентгеноструктурного анализа.

Если вместо дифенилизоцианатофосфина в реакции с мукохлорной кислотой использовать окись дифенилизоцианатофосфина, то происходит присоединение гидроксильной группы мукохлорной кислоты к изоцианатной группе с образованием соответствующего фосфорилированного 5-карбамиллоксипроизводного 3,4-дихлорфуранона, как это имеет место при взаимодействии мукохлорной кислоты с органоизоцианатами ($R-N=C=O$ и $RC(O)-N=C=O$)



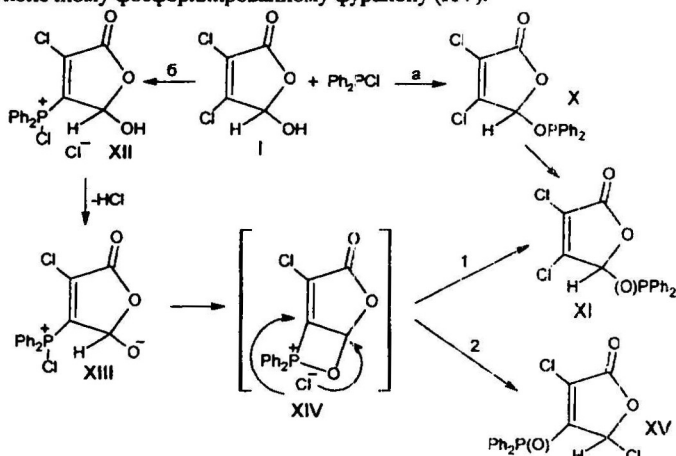
Таким образом, направление фосфорилирования мукохлорной кислоты изоцианатами фосфора зависит, в первую очередь, от природы заместителя у атома фосфора.

3. Органигалогениды трехвалентного фосфора в реакциях с 3,4-дихлор-5-гидрокси-2(5H)фураноном.

То обстоятельство, что дифенилиизоцианатфосфин в реакциях с мукохлорной кислотой проявляет свойства не нуклеофильного, как мы ожидали по аналогии с изоцианатфосфитом, а электрофильного реагента, причем относительно плохо уходящая группа – изоцианатная – выполняет роль нуклеофильного фрагмента, заставила нас вернуться к реакции мукохлорной кислоты с дифенилхлорфосфиним.

Ранее эта реакция была исследована в нашей группе, и продукту реакции (Т. пл. 169-171°C) была приписана структура 4-дифенилфосфинил-5-хлорфуранона (XV). Было предположено, что реакция начинается, как это установлено для большинства производных σ^3 -атома фосфора, с нуклеофильной атаки Р(III) атомом на C_4 углерод кольца (пусть

б) до промежуточной квазифосфониевой соли (XII). Дегидрохлорирование до бетаина (XIII) и циклизация последнего должны привести к бициклическому квазифосфониевому промежуточному соединению, которое по схеме второй стадии реакции Арбузова приводит, к конечному фосфорилированному фуранону (XV).



Нуклеофильный механизм реакции фосфорилирования фуранона (I) дифенилхлорфосфином подтверждается тем обстоятельством, что другие хлориды $\sigma^3\text{-P}$ – фенилди-хлорфосфин и трехлористый фосфор в этих условиях индифферентны к мукохлорной кислоте. По этой же причине отвергался механизм этерификации хлоридов фосфора мукохлорной кислотой (путь а).

Чтобы окончательно установить строение образованного продукта, мы вырастили монокристалл образца, который выдерживался в закрытом сосуде в течение двух лет и выполнили его рентгеноструктурный анализ. Вопреки нашим ожиданиям, данные PCA показали, что этот продукт имеет структуру 5-фосфорилированного 3,4-дихлорфуранона (XI), а не 4-фосфонил-3,5-дихлорфуранона (XV).

Образование изомера (XI) может происходить либо по пути а, т.е. по схеме этерификации, с атомом хлора в дифенилхлорфосфине в роли уходящей группы и последующей изомеризацией (X)→(XI), либо по пути б с атакой на стадии бициклического интермедиата (XIV) иона хлора не C_3 , а C_4 атома фуранового цикла. Нельзя также было отрицать обратимость путей 1 и 2 по типу реакции Пиндимики, когда изомеры (XI) и (XV) могли бы переходить друг в друга, например, в процессе перекристаллизации.

Наши многочисленные попытки изучить ход реакции Ph_2PCl с мукохлорной кислотой в растворителях различной природы методами ЯМР ^{31}P и ИК спектроскопии не привели к определенным результатам. Трудно было идентифицировать однозначно и продукты (XI) и (XV), если бы они существовали в реакционной смеси одновременно, по причине близости их спектральных характеристик.

Мы попытались оценить предпочтительность фосфорилирования в положения C_4 и C_5 фуранового цикла расчетно-теоретическим методом и с этой целью провели квантово-химические расчеты фосфорил-фуранонов (XI) и (XV).

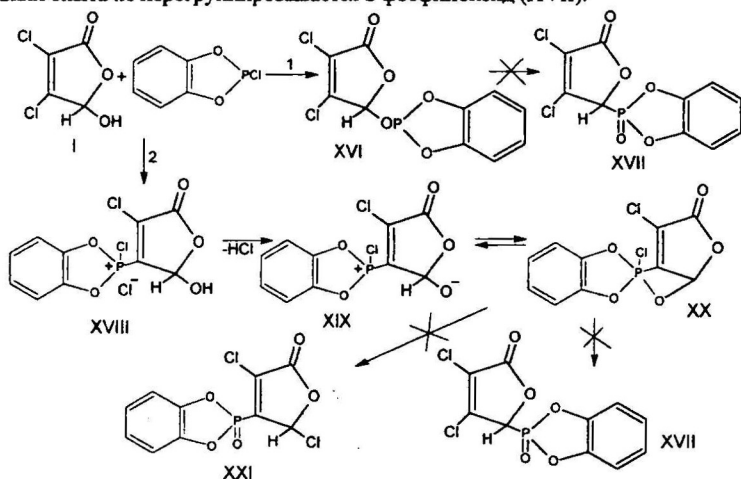
Данные расчета показали, что термодинамически фосфорилированные фураноны (XI) и (XV) по стабильности очень близки, поэтому получение того или другого соеди-

нения (например, по путям б или а) равновероятно. Энергия переходных состояний или интермедиатов типа (XIV) очень немного различается от энергии соединений (XI) и (XV), поэтому их взаимный переход вполне возможен.

Таким образом, на основании проведенных исследований было показано, что взаимодействие Ph_2PCl с мукохлорной кислотой (I) может параллельно происходить по схеме фосфорилирования по кислороду гидроксильной группы с образованием 3,4-дихлор-5-дифенилфосфоноил-2(5H)фуранона (XI) и по β -углеродному атому C_4 с образованием фосфониевой соли (XII) и фосфабетаина (XIII). Образующийся фосфабетаин (XIII) при перегруппировке может давать как 5-фосфорилированный фуранон (XI), так и 4-фосфорилированный фуранон (XV). Нельзя также отрицать взаимопревращение этих продуктов.

Для проверки возможности этерификации по пути а, мы предприняли попытку фосфорилирования мукохлорной кислоты (I) пирокатехинхлорфосфитом – ярко выраженным электрофильным фосфитом, для которого практически неизвестны реакции нуклеофильного типа, например, идущие с кватернизацией атома $\text{C}^3\text{-P}$.

Взаимодействие пирокатехинхлорфосфита с мукохлорной кислотой (I) идет, в основном, по гидроксильной группе с образованием пирокатехин[3,4-дихлор-2(5H)фураноил-5]фосфита (XVI) с Т.пл. $58-60^\circ$, δ_{P}^{31} 131 м.д. который является устойчивым продуктом и в условиях опыта не перегруппировывается в фосфиноксид (XVII).



В ИК спектре фосфита (XVI) имеются полосы поглощения 1800 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$) и 1650 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); полоса поглощения OH -группы не обнаруживается. В масс-спектре полученного соединения не удается определить пик молекулярного иона, а лишь пики фрагментации.

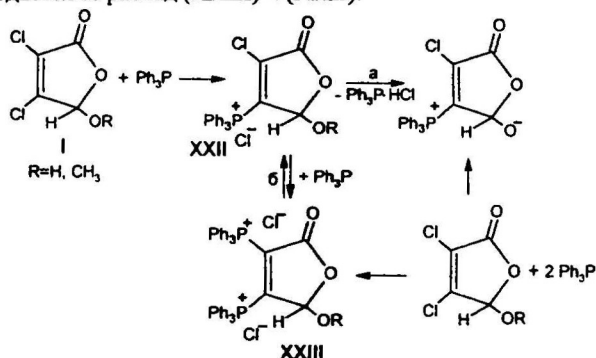
При взаимодействии пирокатехинхлорфосфита с мукохлорной кислотой атака по β -углеродному атому (C_4) (путь 2) носит минорный характер, о чем свидетельствует присутствие в ЯМР ^{31}P спектре небольших полос с δ_{P}^{31} 20-26 м.д. и -17 – -24 м.д. Процесс идет идентично описанному для взаимодействия Ph_2PCl с мукохлорной кислотой. Образующаяся соль (XVIII) отщепляет хлороводород с образованием фосфабетаина (XIX) (δ_{P}^{31} 20-26 м.д.), который находится в равновесии с фосфорановой структурой (XX) (δ_{P}^{31}

-17 – -24 м. д.), однако, перегруппировки в фосфонаты (XVII) или (XXI) в данном случае мы не наблюдали.

Проведенные опыты еще раз продемонстрировали, что как и в случае изоцианатов Р (III) результат взаимодействия хлоридов Р(III) с мукохлорной кислотой зависит, в первую очередь от характера заместителей атома фосфора.

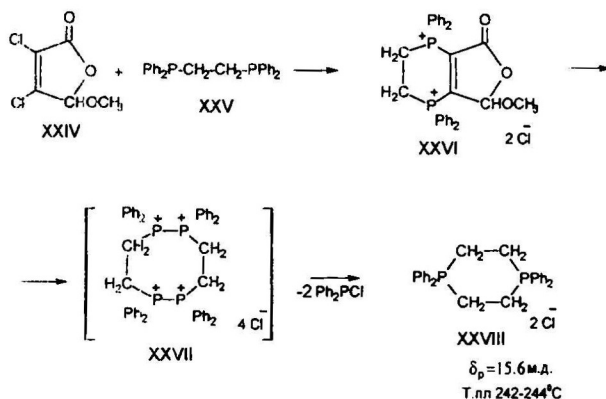
3. Взаимодействие 3,4-дихлор-5-метоксифуранона с 1,2-органилбис(дифенилфосфинами), галогенуглеводородами и о-дибромбензолом

Ранее было показано, что попытка выделения продуктов дифосфорилирования мукохлорной кислоты (I) в результате взаимодействия (I) с двумя молями трифенилфосфина или фосфорилирования монофосфониевой соли (XXII) второй молекулой трифенилфосфина была безуспешной. Дифосфониевая соль (XXIII), хотя и содержится в реакционной смеси в небольшом количестве (по данным ЯМР ^{31}P – 10-15%), однако ее образование носит равновесный характер и при попытках выделения наблюдается ее распад (XXIII) → (XXII).



В этой связи нам показалось интересным изучить взаимодействие метоксифуранона (XXIV) с 1,2-органилбисдифосфинами, в качестве которых были выбраны 1,2-этиленбис(дифенилфосфин) (XXV) и 2-N-фенил-4,5-бис(дифенилфосфино)пиридазин-3-он (XXIX). Мы ожидали получить новые би- и трициклические дифосфониевые соли, которые представляют несомненный интерес как потенциальные биоактивные вещества.

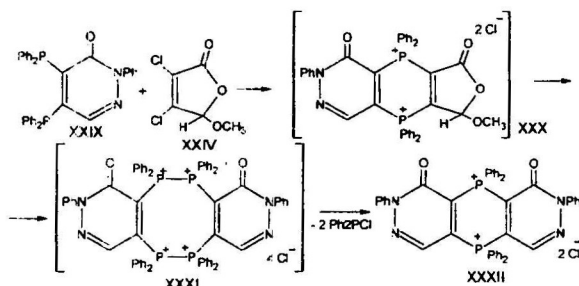
Однако результат описываемых реакций оказался необычным. Взаимодействие метоксифуранона (XXIV) с этилендифосфином (XXV) приводит к выделению единственного продукта – кристаллической дифосфониевой соли (XXVIII), Т.пл. 242-244°C. δ_p^{31} 15.6 м.д., в ИК спектре которой отсутствуют полосы поглощения, характерные для фуранового цикла 1700 см⁻¹ (C=O) и 1660 см⁻¹ (C=C). В ЯМР ^1H спектре соли (XXVIII) проявляются только сигналы CH₂-группы δ 4.07 м.д. $^2J_{\text{PH}}$ = 7 Нз и мультиплет фенильных протонов 7.95-8.25 м.д., в соотношении интенсивностей 2:5.



На наш взгляд, фосфорилирование метоксифуранона (XXIV) тетрафенилэтилендифосфином (XXV) действительно начинается со стадии образования бициклической дифосфониевой соли (XXVI), представляющей собой продукт замещения двух атомов хлора в положениях 3 и 4 фуранового цикла атомами σ-Р. Лабильность дифосфониевых солей, содержащих гетероциклические фрагменты, приводит к фрагментации полученного продукта с разрывом связи фосфор-углерод (в гетероцикле); ранее было показано, что фураноновый фрагмент является достаточно выраженной чужлеодной группой.

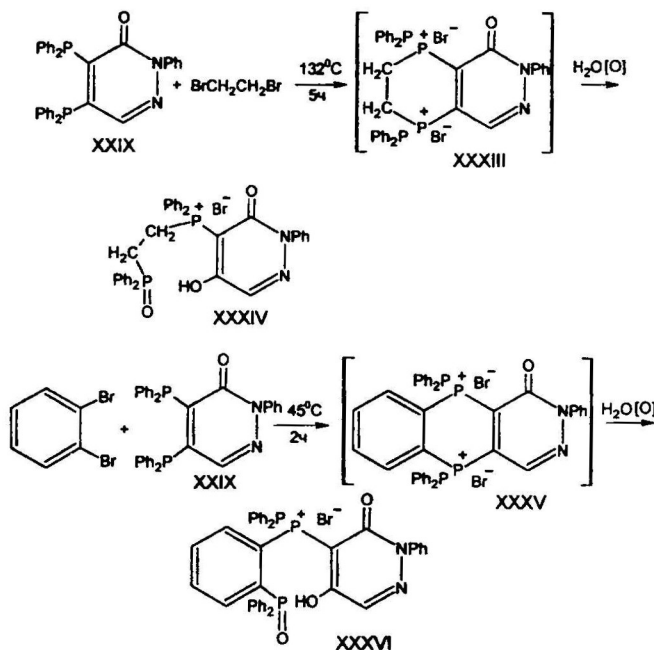
Очевидно, бициклический фосфонийдихлорид (XXVI) испытывает диссоциацию подобного рода, а фосфорсодержащий продукт фрагментации, возможно, димеризуется в гетероцикл (XXVII), содержащий непосредственно связанные фосфониевые группировки и поэтому легко распадающийся с элиминированием двух молей дифенилхлорфосфина и образованием, в конечном итоге, стабильного циклогексацидифосфонийдихлорида (XXVIII). Отметим, что могут быть представлены и альтернативные пути образования конечного продукта (XXVIII), которые мы за неимением убедительных доказательств не считаем возможным анализировать здесь.

Аналогичный процесс, связанный с разрывом связи фосфор-углерод в потенциальном продукте дифосфорилирования производных мукохлорной кислоты, мы наблюдали при исследовании взаимодействия метоксидихлорфуранона (XXIV) с дифосфином (XXIX). В качестве единственного продукта реакции в этом случае нами был получен трициклический дифосфонийдихлорид (XXXI), очевидно, представляющий собой результат элиминирования двух молей дифенилхлорфосфина из промежуточного тетрафосфониевого интермедиата (XXXI).



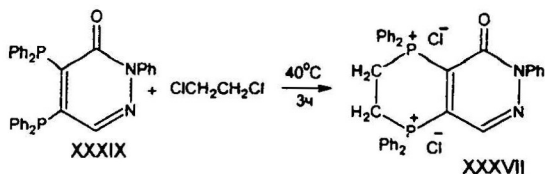
Структура соли (XXXII) хорошо согласуется с результатами спектрального изучения. ИК спектр содержит полосы, принадлежащие функциональным группам пиридинового фрагмента: 1650 (C=O), 1610 (C=C), а также полосы бензольных колец. Полосы фуранона (1675, 1160 см^{-1}) в спектре отсутствуют. В ЯМР ^{31}P спектре обнаруживаются два дублета равной интенсивности с $\delta^{31}\text{P}$ 31,78 м.д. и 30,18 м.д., $^3J_{\text{PP}}=8.5$ Hz. В ЯМР ^1H спектре проявляются только мультиплет ароматических протонов 7,2-7.8 м.д. и слабый размытый сигнал других протонов трициклического остова при 1,8 м.д. (соотношение интенсивностей двух групп сигналов ~ 14:1).

В пользу фрагментации, с разрывом связи P-C свидетельствуют результаты, полученные нами при исследовании взаимодействия 2-N-фенил-4,5-бис(дифенилфосфино)пиридазин-3-она (XXIX) с дибромэтаном и О-дибромбензолом. В этом случае продукты двойной кватернизации (XXXIII) подвергаются самопроизвольному гидролизу связи по P-C, находящейся в β -положении к карбонильной группе цикла.



Это подтверждает высказанное положение, согласно которому связь фосфонового атома с электроноакцепторной (нуклеофутной) гетероциклической группой весьма лабильна, хотя в данном случае в продуктах гидролиза (XXXIV) и (XXXVI) вторая P-C связь сохраняется.

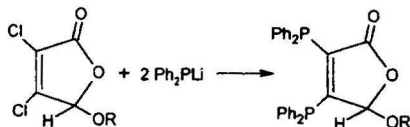
Интересно отметить, что при взаимодействии дифосфинпиридазона (XXIX) с 1,2-дихлорэтаном удалось получить устойчивую квазифосфониевую соль (XXXVII).



Дополнительные аргументы в пользу образования дифосфониевых солей в ходе реакции пиридазона (XXXIX) с дигалогенпроизводными были получены с помощью квантово-химических расчетов. Как следует из расчета тепловых эффектов образования дифосфониевых солей из дигалогенпроизводных их образование во всех случаях термодинамически выгодно, независимо от природы заместителей у атома фосфора и природы галогена. Образующиеся дифосфониевые соли, в зависимости от условий эксперимента и разработки реакционной смеси, могут частично или полностью разлагаться. Судя по имеющимся у нас данным, полностью разрываются связи с фурановым циклом. Деструкция солей на основе пиридазона идет преимущественно по Р-С связи, находящейся в β -положении к карбонильной группе. Эти данные дополняют разнообразную и многоплановую картину фосфорилирования мукохлорной кислоты и ее производных соединениями трехвалентного фосфора.

4. Фосфорилирование 3,4-дихлор-5-гидрокси-2(5Н)фуранона трибутилфосфин.

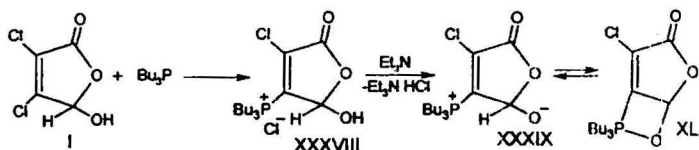
Ранее было описано лишь одно дифосфорилированное производное фуранона (I), которое получено взаимодействием дифенилфосфида лития с эфиром мукохлорной кислоты



Трифенилфосфин при взаимодействии с мукохлорной кислотой (I) образует фосфониевую соль, структура которой была доказана методом рентгеноструктурного анализа. Получить дифосфониевую соль взаимодействием мукохлорной кислоты с двумя молями трифенилфосфина не удалось (см. раздел 3).

В попытках получить продукт дифосфорилирования мы исследовали взаимодействие мукохлорной кислоты (I) с более нуклеофильным, чем трифенилфосфин, трибутилфосфином. При проведении реакции Bu_3P с фураноном (I) в соотношении 1:1 был получен трибутил[3-хлор-5-гидрокси-2(5Н)фурано-4-ил]фосфоний хлорид (XXXVIII) в виде густой неперегоняющейся жидкости с δ_{P}^{31} 64,4 м. д., в ИК спектре которой содержатся полосы 1800 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$) и 1650 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). Образование осадка AgCl при действии раствора AgNO_3 указывает на присутствие иона хлора. Спектр ЯМР ^1H содержит группу сигналов, принадлежащих $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{P}^+$ группе, а также $\delta_{\text{OH}}=3,75$ м. д. (с) и $\delta_{\text{CH}}=4,1$ м. д. $^3\text{J}_{\text{PH}}=9\text{Hz}$.

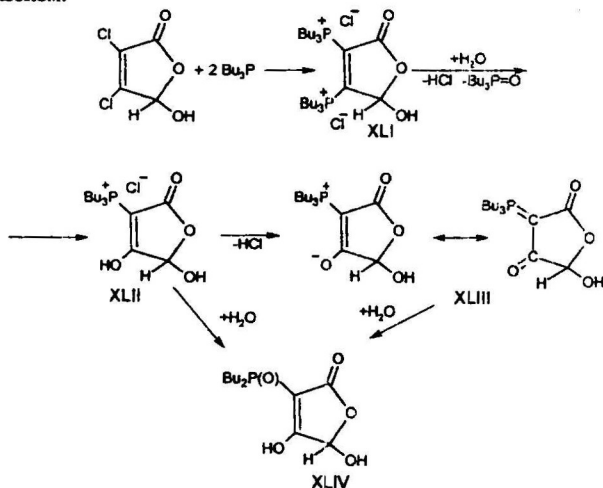
При обработке монофосфониевой соли (XXXVIII) триэтиламино, после отделения солянокислого триэтиламина, в маточном растворе был идентифицирован фосфабетаин (XXXIX), находящийся в равновесии с фосфорановой структурой (XL).



При взаимодействии двух молей Bu_3P с мукохлорной кислотой (I) в растворе хлороформа методом ЯМР ^{31}P было отмечено появление двух интенсивных дублетов δ_{P}^{31} 37,5 м. д. и 42,2 м. д., $J_{\text{PP}}=11\text{Hz}$, свидетельствующих об образовании дифосфонийфуранона (XLI); попытки выделения этого продукта в индивидуальном состоянии успехом не увенчались.

При проведении этой реакции в эфире и удалении растворителя в вакууме были выделены белые кристаллы, которые после перекристаллизации на воздухе имели Т. пл. 165-167°C, δ_{P}^{31} 36,6 м.д.; они были идентифицированы как трибутил[4.5-дигидрокси-2(5Н)-фурано-3-ил]фосфоний хлорид (XLII).

Наилучшим образом образование фуранона (XLII) объясняется схемой, которая ранее была предложена для образования близкой по структуре фосфониевой соли, получающейся в результате взаимодействия трибутилфосфина с 2-N-фенил-4,5-диоксопиридазоном.



В соответствии с данной схемой на первой стадии взаимодействия фуранона (I) с двухкратным избытком Bu_3P происходит замещение двух атомов хлора с образованием неустойчивого дифосфониевого интермедиата (XLI). В процессе разработки реакционной смеси происходит легкий гидролиз влажной воздуха с разрывом связи P-C и образованием устойчивого конечного продукта (XLII).

Из реакционной смеси, кроме соли (XLII) была выделена продукт окись трибутилфосфина δ_P^{31} 43 м.д. и продукт с δ_P^{31} 77 м.д., продукту с δ_P^{31} 77 м.д. было приписано строение иллада (XLIII). В его ИК спектре: наблюдается интенсивные полосы $C=O$ группы (1770 см^{-1}) и $\nu_{C=C}$ 1620 см^{-1} .

Если реакционную смесь мукохлорной кислоты (I) с трибутилфосфином обработать водой, то происходит гидролиз фосфониевой соли (XLII) с образованием дибутил[4,5-диокси-2(5H)фурано-3-ил]фосфин оксида (XLIV), δ_P^{31} 34 м.д.

Таким образом, несмотря на сильные различия в реакционной способности галоидсодержащих α,β -ненасыщенных карбонильных О- и N-содержащих гетероциклических соединений, особенно по отношению к Р-нуклеофилам, их взаимодействие с трибутилфосфином имеет принципиально общий характер.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено систематическое изучение реакций 3,4-дихлор-5-гидроксиди-2(5H)фуранона (мукохлорной кислоты) с бифункциональными производными Р(III), в результате которых разработаны удобные и эффективные методы синтеза новых классов ФОС. Показано, что синтетический результат взаимодействия бифункциональных производных Р(III) с мукохлорной кислотой определяется не только природой реакционноспособной функциональной группы, но и другими заместителями (алкоксильными, фенильными) у Р(III)-атома, характер которых определяет место первоначальной атаки субстрата нуклеофилом.
2. Взаимодействие мукохлорной кислоты с диэтилизоцианатофосфитом приводит, вслед за первой стадией реакции Арбузова, к циклизации, что позволяет расширить синтетический потенциал процессов фосфорилирования производных мукохлорной кислоты. Замена этоксильных групп в изоцианатофосфите на фенильные полностью изменяет направление реакции: в этом случае реакция идет по схеме этерификации, а изоцианатная группа выполняет при этом роль уходящей.
3. Установлено, что по схеме этерификации происходит взаимодействие мукохлорной кислоты с пирокатахинхлорфосфитом и дифенилхлорфосфином. В последнем случае имеет место и взаимодействие по схеме реакции Арбузова.
4. Реакции 3,4-дихлор-5-метокси-2(5H)фуранона с 1,2-органилбис(дифенилфосфинами) проходят через стадию замещения обоих атомов хлора σ^3 -атомами фосфора с образованием неустойчивых бициклических солей, которые в условиях реакции испытывают фрагментацию с образованием моно- и трициклических дифосфониевых структур.
5. Взаимодействие 2-N-фенил-4,5-бис(дифенилфосфино)пиридазин-3-она с органилгалогенидами и дигалогенидами приводит к образованию дифосфониевых солей, которые в зависимости от природы галогенпроизводного могут претерпевать дальнейшие превращения, связанные с разрывом Р-С связи в β -положении относительно карбонильной группы. Аналогичные превращения имеют место при обработке 3,4-дихлор-5-гидроксиди-2(5H)фуранона трибутилфосфином.
6. В результате проведенной синтетической работы показана возможность использования дихлорзамещенных фуранонов и пиридазонов в реакции с бифункциональными производными трехкоординированного фосфора для синтеза полифункциональных С-фосфорилированных моно-, ди- и трициклических соединений. Обнаружены необычные перегруппировки и способы фрагментации фосфорсодержащих гетероцик-

лических продуктов реакций, синтезированы новые моно- и бициклические фосфорилированные производные фуранонов.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Фосфорилирование производных мукохлорной кислоты изотиоцианатами трехвалентного фосфора / Володина Ю.М., Логинова И.В., Сахибуллина В.Г., Черкасов Р.А. // Вторая международная конференция молодых ученых «Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры». - Санкт-Петербург. - 1999. - С.61.
2. The unusual interaction of isocyanates of trivalent phosphorus with mucochloric acid/ N.A. Polezhaeva, Y.M. Volodina, V.G. Sakhibullina, I.V. Loginova, V.I. Galkin, R.A. Cherkasov // Abstr. XII International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds.-Kyiv, Ukraine.-1999.-P.121.
3. Полифункционально-замещенные фосфорилированные гетероциклы: синтез, свойства, механизм реакций / Володина Ю.М., Полежаева Н.А., Галкин В.И., Черкасов Р.А. // Школа молодых ученых «Органическая химия в XX веке». - Звенигород. - 2000. - С.128.
4. Полежаева Н.А., Володина Ю.М., Логинова И.В., Сахибуллина В.Г., Галкин В.И., Черкасов Р.А. Взаимодействие дитилизоцианатофосфита с 3,4-дихлор-5-гидроксиз-2(5H)фураноном // ЖОХ.-2000.-Т.70.-№6. С.914-917.
5. Полежаева Н.А., Володина Ю.М., Сахибуллина В.Г., Криволапов Д.Б., Губайдуллин А.Т., Наумов В.А., Галкин В.И., Черкасов Р.А. Взаимодействие дифенилизотиоцианатофосфина с 3,4-дихлор-5-гидроксиз-2(5H)фураноном. Кристаллическая и молекулярная структура продукта реакции // ЖОХ.-2000.-Т.70.-№6.-С.918-922.
6. Взаимодействие 3,4-дихлор-5-гидроксиз-2(5H)фурана с хлоридами трехвалентного фосфора / Полежаева Н.А., Калинина И.В., Володина Ю.М., Галкин В.И., Черкасов Р.А. // IX Всероссийская научная конференция, посвященная 80-летию профессора В.Г. Харченко «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». - Саратов. - 2000. - С.179-180.



Издательство «Экоцентр»
Без объявл. – 2000
Лицензия № 0307 от 8.06.2000

Отпечатано с готового оригинал-макета. Печать RISO.
Бумага офсет № 1. Формат 60*84 1/16.
Объем 1,0 п.л. Тираж 100 экз. Заказ 10.

Отпечатано на полиграфическом участке издательства «Экоцентр»,
г. Казань, ул. К. Маркса, 70.